

University of Groningen

Is er een plaats voor voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen bij cardiovasculair risicomanagement? Kritische analyse van de bewijskracht voor cholesterolverlaging

Alting, E.K. (Kim); Riphagen, LM (Laura); Schuiling-Veninga, C.C.M. (Nynke); Brouwers, J.R.B.J. (Koos); Woerdenbag, Herman

Published in:
Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Publication date:
2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Alting, E. K., Riphagen, LM., Schuiling-Veninga, C. C. M., Brouwers, J. R. B. J., & Woerdenbag, H. (2017). Is er een plaats voor voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen bij cardiovasculair risicomanagement? Kritische analyse van de bewijskracht voor cholesterolverlaging. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*, 2, 1-13. [A 1641].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Is er een plaats voor voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen bij cardiovasculair risicomanagement? Kritische analyse van de bewijskracht voor cholesterolverlaging

E.K. (Kim) Alting ^a, L.M. (Laura) Riphagen ^b,
C.C.M. (Nynke) Schuiling-Veninga ^a, J.R.B.J. (Koos)
Brouwers ^a en H.J. (Herman) Woerdenbag ^{b*}

^a Rijksuniversiteit Groningen, Basiseenheid FarmacoTherapie,
-Epidemiologie en -Economie.

^b Rijksuniversiteit Groningen, Basiseenheid Farmaceutische
Technologie en Biofarmacie.

* Correspondentie: h.j.woerdenbag@rug.nl.

De eerste twee auteurs hebben gelijkwaardig bijgedragen aan deze
publicatie.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Alting EK, Riphagen LM, Schuiling-Veninga CCM, Brouwers
JRB, Woerdenbag HJ. Is er een plaats voor voedingsmiddelen verrijkt
met fytosterolen bij cardiovasculair risicomanagement? Kritische analyse
van de bewijskracht voor cholesterolverlaging. Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1641.

Kernpunten

- In studies van circa vier weken bij relatief gezonde personen geeft dagelijkse inname van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen een significante reductie van bloedconcentraties totaal en LDL-cholesterol.
- Deze voedingsmiddelen hebben een additief effect op de cholesterolverlagende werking van statines.
- De optimale hoeveelheid fytosterolen bedraagt 2-2,5 g per dag, hetgeen overeenkomt met twee tot drie boterhammen met fytosterolverrijkte margarine.
- Het ontbreken van bewijs voor effect van fytosterolverrijkte voedingsmiddelen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit belet vooralsnog de opname in richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement.

Inleiding

Een verhoogde cholesterolspiegel in het bloed (hypercholesterolemie) draagt bij aan het ontstaan van atherosclerose en is daardoor een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten [1]. Bij een verhoogde cholesterolspiegel is sprake van een verhoging van het totaal

ABSTRACT

Is there a place for phytosterol-enriched food products in cardiovascular risk management? Critical analysis of the evidence for cholesterol reduction

OBJECTIVE

To analyse the literature of the past decade regarding the cholesterol-lowering effect of phytosterol-enriched food products.

DESIGN

A literature study over a 10-year period, 2006-2016.

METHODS

PubMed was searched, using MeSH terms and free search terms, for studies on the effect of phytosterol-enriched food products on serum cholesterol levels and on the additive effect of such products on the lipid-lowering effect of statins. Only randomized placebo-controlled clinical studies, published between January 2006 and May 2016 were included. Total cholesterol (TC) and LDL cholesterol were considered as outcome measures.

RESULTS

In total, 32 studies fulfilled the inclusion criteria. Most studies showed a significant reduction of TC and LDL cholesterol blood levels after a daily intake of phytosterol-enriched functional foods. Most studies were short, covering a period of about four weeks, and performed in relatively healthy populations. The optimal daily dose was 2-2.5 g of phytosterols. A daily dose of > 3 g did not result in an extra cholesterol-lowering effect. Combined with statins, phytosterol-containing functional foods may have an additional effect.

CONCLUSION

Despite the positive effect of phytosterol-enriched food products in hypercholesterolaemic patients as reported in various studies, inclusion of these food products in the guidelines for cardiovascular risk management is not yet justified. From the studies performed so far, no evidence was obtained on long-term effects or on the effect on cardiovascular morbidity and mortality. These issues are still to be addressed.

Voedingsmiddelen met een gezondheidsclaim

Producten die verrijkt zijn met fytosterolen (zowel sterolen als stanolen) behoren tot de meest voorkomende en toegepaste voedingsmiddelen met een gezondheidsclaim (ook wel functionele voedingsmiddelen of *functional foods* genoemd). Op Europees niveau worden gezondheidsclaims beoordeeld door de European Food and Safety Authority (EFSA). De goedkeuring van gezondheidsclaims is in handen van de Europese Commissie. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) is belast met de handhaving van het juiste gebruik van de claims.

Omtrent producten verrijkt met fytosterolen zijn twee gezondheidsclaims goedgekeurd.

De eerste claim is: *'Fytosterolen dragen bij aan het behouden van normale cholesterolwaarden.'*

Deze claim mag alleen worden gebruikt als de verpakking vermeldt dat het gunstige effect wordt bereikt bij dagelijks gebruik van ten minste 0,8 gram fytosterolen.

De tweede claim is: *'Het is aangetoond dat fytosterolen het cholesterol verlagen. Verhoogd cholesterol is een risicofactor voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten.'*

Bij deze claim moet de verpakking vermelden dat de dagelijkse inname van fytosterolen ten minste 1,5-2,4 gram moet zijn voor een gunstig effect. Ook de grootte van het effect (7 tot 10% verlaging van het cholesterolgehalte) en de tijd totdat het gunstige effect optreedt (2 tot 3 weken) moeten worden vermeld.

Tabel 1 Bloedwaarden totaal cholesterol en LDL-cholesterol [2]

Cholesterol	Totaal cholesterol (mmol/L)	LDL-cholesterol (mmol/L)
Normaal	<5	<2,5
Licht verhoogd	5-6,5	2,5-5
Verhoogd	6,5-8	2,5-5
Sterk verhoogd	>8	>5

cholesterol (TC) en van het *low density lipoprotein*-cholesterol (LDL-cholesterol) (tabel 1). Het LDL-cholesterol bepaalt voor 75% de cholesterolwaarde van het bloed. De rest is onderverdeeld in *high density lipoprotein* (HDL) en triglyceriden (VLDL). Zowel totale als LDL-cholesterolspiegels worden gebruikt als klinische parameter, waarbij het TC ook het LDL-cholesterol bevat.

Volgens de KNMP-richtlijn en de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM) zijn statines het middel van eerste keus bij patiënten met een verhoogd LDL-cholesterolgehalte (> 2,5 mmol/L) [2, 3]. De recent gepubliceerde richtlijn van de European Society of Cardiologists (ESC) is nog scherper en noemt voor LDL een streefwaarde van < 1,8 mmol/L [4]. Statines verminderden de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit door het LDL-cholesterolgehalte met 25-45% te verlagen en hebben daarnaast een gunstig effect op VLDL en HDL in het bloed [5, 6].

In genoemde richtlijnen worden naast medicamenteuze adviezen ook adviezen gegeven over leefstijlverandering. Centraal staan voedingsadviezen (zout- en alcoholbeperking), gewichtsreductie (indien van toepassing), lichaamsbeweging en omgaan met stress [2, 3]. Hoewel aan fytosterolen al sinds de jaren 1950 een cholesterolverlagend effect wordt toegeschreven en er over dit onderwerp steeds meer bekend wordt door wetenschappelijk onderzoek, is toepassing hier-

van niet in genoemde richtlijnen opgenomen.

Voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen worden gerekend tot de groep van voedingsmiddelen met gezondheidsclaim (zie het kader). De term 'fytosterolen' wordt gehanteerd als verzamelnaam voor plantensterolen en plantenstanolen, ook in dit artikel. Beide klassen worden in voedingsproducten gebruikt. Ze komen van nature voor in diverse producten, zoals noten, groenten, fruit en brood. In tegenstelling tot cholesterol worden fytosterolen nauwelijks opgenomen vanuit het maagdarmkanaal [7-9].

Het is onbekend of de inname van fytosterolen leidt tot een verminderde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zoals bij statines het geval is [10]. Hierdoor genieten statines bij hypercholesterolemie de voorkeur boven producten verrijkt met fytosterolen. Dit laat onverlet dat er (preventief en mogelijk ook therapeutisch) plaats kan zijn voor voedingsproducten verrijkt met fytosterolen. Een combinatie van fytosterolen met statines kan mogelijk voordelen bieden. Daarnaast zijn er patiënten met een verhoogd cholesterolgehalte die geen statines willen of kunnen slikken, bijvoorbeeld omdat ze veel last hebben van bijwerkingen zoals spierpijn. Voor deze patiënten zouden producten verrijkt met fytosterolen wellicht een plaats in de therapie kunnen hebben.

De tot nu toe gepubliceerde meta-analyses over het

Tabel 2 Geïnccludeerde studies over het effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen

Eerste auteur	Publicatiejaar	Studie-opzet	Studiepopulatie algemeen	leeftijd (jaar; gemiddelde \pm SD)	BMI (kg/m ² ; gemiddelde \pm SD)
Chan [11]	2007	kruislings	Canadees (n=21) LDL > 2,6 mmol/L	54,2 \pm 1,6	25,9 \pm 0,6
Madsen [12]	2007	kruislings	Deens (n=48) LDL: 3,0-5,5 mmol/L	50,6 \pm 10,0	25,0 \pm 3,1
Clifton [13]	2008	parallel	Australisch (n=151) TC: 4,8-8,0 mmol/L	placebo: 55,9 \pm 7,7 fytoosterol SO: 54,4 \pm 9,0 fytoosterol TO: 53,0 \pm 8,0 fytoosterol TO+KO: 52,3 \pm 9,8	placebo: 27,4 \pm 3,9 fytoosterol SO: 26,2 \pm 3,7 fytoosterol TO: 26,3 \pm 3,0 fytoosterol TO+KO: 26,0 \pm 3,0
Hallikainen [14]	2008	parallel	Fins (n=19) DM1	placebo: 39,9 \pm 7,4 fytoosterol: 39,6 \pm 4,2	placebo: 25,6 \pm 3,4 fytoosterol: 24,5 \pm 1,0
Niittynen [15]	2008	kruislings	Fins (n=15) TC: 5,4-7,5 mmol/L	41	26
Weidner [16]	2008	parallel	Frans (n=50) LDL: 3,3-5,7 mmol/L	40,4 \pm 13,5	placebo: 23,9 \pm 3,5 fytoosterol: 24,3 \pm 3,1
AbuMweis [17]	2009	kruislings	Canadees (n=19) LDL: >3,0 mmol/L	55,0 \pm 8,0	26,0 \pm 4,0
Khandelwal [18]	2009	parallel	Indiaas (n=93) TC: 5,0-8,0 mmol/L	placebo: 46,1 \pm 6,1 fytoosterol: 45,9 \pm 6,2	placebo: 24,3 \pm 3,4 fytoosterol: 25,2 \pm 3,4
Rideout [19]	2009	kruislings	Canadees (n=33) LDL: 2,1-5,2 mmol/L	43,0 \pm 13,6	29,1 \pm 5,6
			Canadees (n=23) LDL: >3,4 mmol/L	43,9 \pm 1,4	30,0 \pm 7,2
Ruiu [20]	2009	kruislings	Italiaans (n=15) LDL: >4,1 mmol/L	54,2 \pm 7,3	24,3 \pm 1,7
Gagliardi [21]	2010	parallel	Braziliaans (n=53) metabool syndroom	placebo: 47,0 \pm 9,0 fytoosterol: 46,6 \pm 8,1	placebo: 30,5 \pm 4,0 fytoosterol: 31,0 \pm 3,1
Gylling [22]	2010	parallel	Fins (n=49) TC: 4,5-7,5 mmol/L	placebo: 60,7 \pm 8,3 fytoosterol: 62,9 \pm 7,5	placebo: 24,1 \pm 2,94 fytoosterol: 26,7 \pm 3,5
Heggen [23]	2010	kruislings	Noors (n=59) TC: 5,0-7,5 mmol/L	52,0 \pm 12,0	24,8 \pm 2,9
Hernández-Mijares [24]	2010	parallel	Spaans (n=55) LDL: 4,1-4,9 mmol/L	placebo: 49 fytoosterol: 50	placebo: 27,7 \pm 4,4 fytoosterol: 28,5 \pm 4,4
Mensink [25]	2010	parallel	Nederlands (n=93) TC: 5,0-8,0 mmol/L	placebo: 55,8 \pm 9,8 fytoosterol (3 g): 56,7 \pm 9,7 fytoosterol (6 g): 55,5 \pm 6,2 fytoosterol (9 g): 56,4 \pm 12,2	placebo: 25,0 \pm 2,6 fytoosterol (3 g): 25,1 \pm 2,2 fytoosterol (6 g): 25,4 \pm 3,6 fytoosterol (9 g): 25,0 \pm 3,7
Athyros [26]	2011	parallel	Grieks (n=100) TC: 5,2-6,4 mmol/L	placebo: 55,1 \pm 4,1 fytoosterol: 54,7 \pm 3,7	placebo: 27,9 \pm 2,1 fytoosterol: 27,6 \pm 2,2
Bañuls [27]	2011	parallel	Spaans (n=75) LDL: 4,1-4,9 mmol/L	49,9 \pm 12,0	28,2 \pm 5,0
Eady [28]	2011	kruislings	Nieuw-Zeelands (n=40) TC: 5,0-7,5 mmol/L	51,5 \pm 8,1	24,9 \pm 3,5
Zhao [29]	2011	kruislings	Canadees (n=82) LDL: >3,0 mmol/L	–	–
Baumgartner [30]	2013	kruislings	Nederlands (n=43) gezond	41,0 \pm 18,0	24,8 \pm 2,8
Sialvera [31]	2012	parallel	Grieks (n=108) metabool syndroom	30-65	placebo: 28,0 fytoosterol: 30,0

Interventieperiode	Product fytosterol (g/dag)
4 weken	olijfolie sterol (1,7 g/dag)
4 weken	margarine en melk sterol (2,3 g/dag)
3 weken	margarine sterol (1,6 g/dag)
12 weken	margarine stanol (2 g/dag)
4 weken	yoghurt drank sterol (1 g/dag)
8 weken	sojadrank sterol (2,6 g/dag)
0,86 weken	margarine sterol (1,8 g/dag)
4 weken	yoghurt drank sterol (2 g/dag)
4 weken	sojamelk sterol (1,95 g/dag)
4 weken	yoghurt drank sterol (1 g/dag)
5 weken	margarine sterol (2,4 g/dag)
10 weken	margarine en havermond drank stanol (8,8 g/dag)
4 weken	margarine sterol (2 g/dag)
13 weken	melk sterol (2 g/dag)
4 weken	margarine en yoghurt stanol (3, 6 of 9 g/dag)
16 weken	margarine stanol (2 g/dag)
13 weken	melk sterol (2 g/dag)
4 weken	margarine sterol (1,6 g/dag)
4 weken	margarine sterol (2 g/dag)
4 weken	margarine sterol en stanol (3 g/dag)
8 weken	yoghurt drank sterol (4 g/dag)

effect van fytosterolen op cholesterol omvatten studies uitgevoerd voor 2011. Dit artikel beoogt een update te geven van de klinische effectiviteit van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen door studies uit het afgelopen decennium te includeren. Op basis hiervan kunnen aanbevelingen worden gedaan over het toepassen van fytosterolen bij hypercholesterolemie, al dan niet in combinatie met leefstijladviezen en andere cholesterolverlagende middelen zoals statines, die in de richtlijnen kunnen worden opgenomen.

Methoden

Voor deze literatuurstudie naar het effect van met fytosterolen verrijkte voedingsmiddelen op het cholesterolniveau en het additieve effect ervan bij de gangbare behandeling met statines gebruikten we PubMed. Er is gezocht met behulp van MeSH-termen en vrije zoektermen. Voor studies over het effect van fytosterolen is de volgende zoekterm gebruikt: *Phytosterols[Mesh] OR plant stanol OR sitosterol*. Voor onderzoeken over het additieve effect van fytosterolen op statines is hieraan toegevoegd *AND Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors[Mesh] OR anticholesteremic agents*. De inclusie van studies is onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee auteurs (EKA en LMR) en gecontroleerd door CCMS-V.

In het literatuuronderzoek zijn alleen gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies geïnccludeerd die zijn gepubliceerd tussen januari 2006 en mei 2016. De kennis van zaken anno 2006, beschreven in verschillende meta-analyses, werd als startpunt genomen. Studies zijn geëxcludeerd wanneer zij aan een of meer exclusiecriteria voldeden (figuren 1 en 2). Van relevante studies zijn de referenties doorgenomen om eventueel gemiste publicaties te vinden.

Uit de artikelen is de volgende informatie gehaald: gegevens over de studieopzet, karakteristieken (waaronder leeftijd, *body mass index*, comorbiditeit) van de controle- en interventiegroepen, gegevens over statinegebruik en laboratoriumwaarden van totaal en LDL-cholesterol voor en na de interventie. De uitkomsten van de studies zijn zo nodig omgerekend om vergelijking van de resultaten tussen de verschillende studies mogelijk te maken. Totale en LDL-cholesterolconcentraties (mmol/L) zijn de primaire eindpunten in deze studie.

Resultaten

Producten met fytosterolen

We vonden 180 artikelen (figuur 1) over het effect van fytosterolbevattende producten op de cholesterolwaarden, waarvan er 25 zijn geïnccludeerd. Tabel 2 geeft een overzicht van de geïnccludeerde studies, op chronologische volgorde.

In tabel 3 zijn de resultaten van de studies met fytosterolen weergegeven, ingedeeld op dosis fytosterol en duur van de interventie. In 14 van de 25 studies werd met fytosterolen verrijkte margarine gebruikt als testproduct [12-14, 17, 21-23, 25, 26, 28-30, 33, 35]. Daarnaast zijn veelal yoghurt- en (soja)melkproducten getest [12, 15, 16, 18-20, 24, 25, 27, 31, 32, 34]. De mediane hoeveelheid

Tabel 2 (vervolg)

Eerste auteur	Publicatiejaar	Studie-opzet	Studiepopulatie algemeen	leeftijd (jaar; gemiddelde ± SD)	BMI (kg/m ² ; gemiddelde ± SD)
Buyuktuncer [32]	2013	parallel	Turks (n=70) TC: 5,3-7,5 mmol/L	placebo: 43,5 ± 10,5 fytosterol: 45,5 ± 7,1	placebo: 28,2 ± 3,2 fytosterol: 27,9 ± 3,2
Gylling [33]	2013	parallel	Fins (n=92) gezond	placebo: 50,6 ± 9,5 fytosterol: 50,9 ± 9,5	placebo: 25,0 ± 3,4 fytosterol: 25,4 ± 4,1
Stelmach-Mardas [34]	2014	kruislings	Pools (n=77) TC: >5,2 mmol/L obese vrouwen (BMI>30)	placebo: 57,5 fytosterol: 57,0	placebo: 33,2 fytosterol: 34,4
Mackay [35]	2015	kruislings	Canadees (n=63) LDL: ≥3,0 mmol/L	55,2 ± 8,9	28,8 ± 6,0

BMI: *body mass index*, DM1: diabetes mellitus type 1, KO: koolzaadolie, LDL: *low density lipoprotein*-cholesterol, SD: standaarddeviatie, SO: sojaolie,

sterolen en/of stanolen in de voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen was 2 g/dag (1-9 g/dag). De duur van de interventieperiode varieerde van 0,86 tot 26 weken, waarbij 4 weken het meest gebruikelijk was (in 14 van de 25 studies).

Van de 25 studies toonden er 18 een significante verla-

ging van de totale en LDL-cholesterolwaarden na gebruik van voedingsmiddelen met fytosterolen in vergelijking met placebo [12, 13, 16, 18, 19, 22-33, 35]. Enkele studies lieten geen significante reductie zien van deze bloedwaarden: zeven voor totaal cholesterol [11, 14, 15, 17, 20, 21, 34] en

Tabel 3 Resultaten van studies over het effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen

Dosis fytosterol	Ref.	Lipidenwaarden bij aanvang (mmol/L; gemiddelde ± SD)			Effect lipidenwaarden fytosterol TC
		controlegroep	fytosterolgroep	totaal	
<2 g/dag	17	–	–	TC: 5,10 ± 0,52 LDL: 3,44 ± 0,41	placebo: 5,29 ± 0,72 fytosterol 1: 5,14 ± 0,68 fytosterol 3: 5,05 ± 0,71
	13	TC: 6,38 ± 0,73 LDL: 4,42 ± 0,80	TC SO: 6,57 ± 0,76 TC TO: 6,47 ± 0,80 TC TO+KO: 6,50 ± 0,81 LDL SO: 4,35 ± 0,75 LDL TO: 4,20 ± 0,87 LDL TO+KO: 4,39 ± 0,80	–	placebo: 6,52 ± 0,76 fytosterol SO: 6,28 ± 0,91 fytosterol TO: 6,03 ± 0,96 fytosterol TO+KO: 6,18 ± 0,80
	20	TC: 8,01 ± 0,55 LDL: 6,08 ± 0,71	TC: 8,15 ± 0,73 LDL: 6,18 ± 0,98	TC: 8,0 ± 0,51 LDL: 6,0 ± 0,70	placebo: 8,09 ± 0,62 fytosterol: 7,94 ± 0,52
	15	–	–	TC: 5,99 ± 0,85 LDL: 3,90 ± 0,75	placebo: 6,07 ± 0,92 fytosterol: 5,94 ± 0,78
	28	–	–	TC: 5,80 ± 0,70 LDL: 3,80 ± 0,60	placebo: 5,80 ± 0,60 fytosterol: 5,50 ± 0,60
	11	–	–	TC: 6,09 ± 0,82 LDL: 3,91 ± 0,55	placebo: 5,90 ± 1,01 fytosterol: 5,49 ± 1,15
	32	TC: 6,06 ± 0,69 LDL: 4,0 ± 0,55	TC: 6,23 ± 0,67 LDL: 4,08 ± 0,68	–	placebo: 6,08 ± 0,61 fytosterol: 6,0 ± 0,57
	19	–	–	TC: 5,44 ± 1,01 LDL: 3,35 ± 0,75 TC: 6,46 ± 1,44 LDL: 4,23 ± 1,01	placebo: 5,80 ± 0,98 fytosterol: 5,26 ± 0,92 placebo: 6,28 ± 1,29 fytosterol: 5,59 ± 1,29

Interventieperiode Product fytosterol (g/dag)

4 weken	yoghurt stanol (1,9 g/dag)
26 weken	margarine stanol (3 g/dag)
4 weken	yoghurt drank sterol (2 g/dag)
4 weken	margarine sterol (2 g/dag)

TC: totaal cholesterol, TO: tallolie.

vier voor LDL-cholesterol [14, 15, 21, 34]. De verlaging van LDL-cholesterolwaarden varieerde van 4,3 tot 20,3%.

Statinetherapie in combinatie met fytosterolen

We vonden 70 artikelen waarin het effect is onderzocht

van statinetherapie gecombineerd met voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen (figuur 2), waarvan er 7 werden geïnccludeerd (tabel 4).

In tabel 5 staan de resultaten, gesorteerd op dosis fytosterol en duur van de interventie. Er is slechts een beperkt aantal studies gedaan naar het additieve effect van fytosterolen op het cholesterolverlagende effect van statines en ook de gebruikte statines verschillen. De helft van deze onderzoeken is uitgevoerd in Nederland [36-38, 42] en vijf van de zeven testproducten betrof margarine [36-38, 41, 42]. De mediane hoeveelheid toegevoegd sterol of stanol was 2,5 g/dag (0,42-3 g/dag). De interventieperiode varieerde sterk, van 4 tot 85 weken.

Vijf van de zeven studies toonden een significant additief effect aan van sterolen op statines [37, 38, 40-42]. De reductie van het LDL-cholesterolgehalte varieerde van 9,7 tot 14,8%. Slechts drie studies lieten ook een significante reductie van het totaal cholesterolgehalte zien [38, 40, 41]. In één studie waarbij niet alle personen in de studiepopulatie een statine gebruikten, toont subanalyse van de groep statinegebruikers tevens een significante verlaging van totale en LDL-cholesterolwaarden [40].

Beschouwing

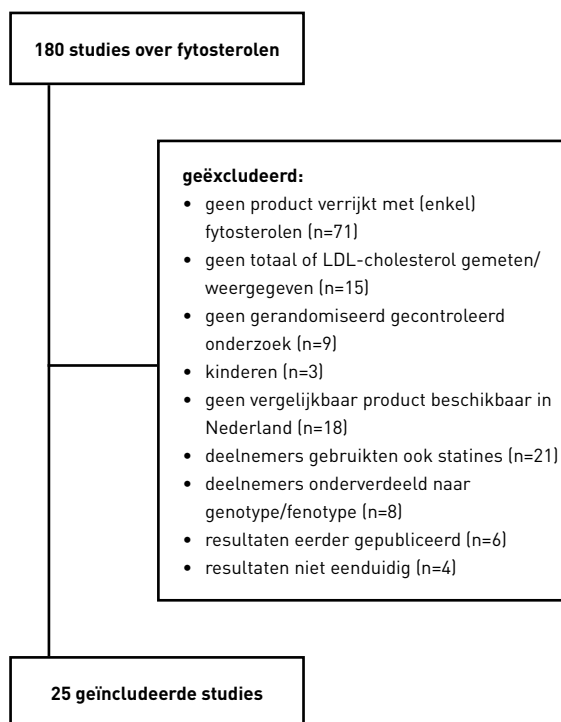
De meeste studies in dit literatuuronderzoek toonden

t.o.v. placebo (mmol/L; gemiddelde ± SD

LDL	significantie
placebo: 3,43 ± 0,62	TC: ns
fytoosterol 1: 3,30 ± 0,65	LDL 1: ns
fytoosterol 3: 3,22 ± 0,58	LDL 3: P=0,0371
placebo: 4,56 ± 0,82	alle TC: P<0,05
fytoosterol SO: 4,11 ± 0,88	alle LDL: P<0,05
fytoosterol TO: 3,89 ± 0,98	
fytoosterol TO+KO: 4,20 ± 0,75	

placebo: 6,17 ± 0,86	TC: ns
fytoosterol: 5,89 ± 0,82	LDL: P=0,03
placebo: 4,05 ± 0,88	TC: ns
fytoosterol: 3,88 ± 0,78	LDL: ns
placebo: 3,70 ± 0,60	TC: P=0,001
fytoosterol: 3,50 ± 0,60	LDL: P=0,001
placebo: 3,83 ± 0,78	TC: ns
fytoosterol: 3,48 ± 0,87	LDL: P=0,0185
placebo: 3,99 ± 0,48	TC: P=0,007
fytoosterol: 3,82 ± 0,63	LDL: P=0,005
placebo: 3,66 ± 0,86	TC: P<0,0001
fytoosterol: 3,20 ± 0,86	LDL: P<0,0001
placebo: 4,20 ± 1,06	TC: P<0,0001
fytoosterol: 3,60 ± 0,96	LDL: P<0,0001

Figuur 1 Selectie van studies naar het effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen



Tabel 3 (vervolg)

Dosis fytosterol	Ref.	Lipidenwaarden bij aanvang (mmol/L; gemiddelde \pm SD)			Effect lipidenwaarden fytosterol TC
		controlegroep	fytosterolgroep	totaal	
2-3 g/dag	18	TC: $4,94 \pm 0,78$ LDL: $3,35 \pm 0,66$	TC: $4,75 \pm 0,69$ LDL: $3,18 \pm 0,76$	–	placebo: $5,06 \pm 0,83$ fytosterol: $4,71 \pm 0,75$
	29	TC: $5,74 \pm 1,27$ LDL: $3,65 \pm 1,09$	TC: $5,80 \pm 1,54$ LDL: $3,67 \pm 1,18$	–	placebo: $5,22 \pm 1,45$ fytosterol: $4,92 \pm 1,36$
	34	TC: 6,32 LDL: 4,03	TC: 6,33 LDL: 3,98	–	placebo: 6,29 fytosterol: 5,98
	23	–	–	TC: $6,25 \pm 0,72$ LDL: $4,15 \pm 0,67$	placebo: $6,1 \pm 0,9$ fytosterol KO: $5,7 \pm 0,78$ fytosterol TO: $5,7 \pm 0,79$ $5,76 \pm 0,40$
	35	–	–	TC: $6,01 \pm 0,89$ LDL: $3,79 \pm 0,77$	
	14	TC: $5,00 \pm 0,76$ LDL: $2,78 \pm 0,71$	TC: $5,26 \pm 0,23$ LDL: $2,81 \pm 0,80$	–	placebo: $5,30 \pm 0,96$ fytosterol: $4,97 \pm 0,70$
	24	TC: $6,06 \pm 0,54$ LDL: $4,20 \pm 0,38$	TC: $6,12 \pm 0,48$ LDL: $4,22 \pm 0,42$	–	placebo: $6,05 \pm 0,66$ fytosterol: $5,67 \pm 0,55$
	27	TC: $6,23 \pm 0,84$ LDL: $4,19 \pm 1,01$	TC: $6,05 \pm 0,68$ LDL: $4,23 \pm 0,54$	–	placebo: $6,11 \pm 0,77$ fytosterol: $5,72 \pm 0,70$
	26	TC: $5,77 \pm 0,36$ LDL: $4,03 \pm 0,44$	TC: $5,90 \pm 0,39$ LDL: $4,11 \pm 0,49$	–	placebo: $5,66 \pm 0,34$ fytosterol: $4,99 \pm 0,26$
	12	–	–	TC: $5,45 \pm 0,80$ LDL: $3,50 \pm 0,70$	placebo: $5,45 \pm 0,13$ fytosterol: $5,14 \pm 0,11$
	21	–	–	TC: $5,35 \pm 0,93$ LDL: $3,31 \pm 0,96$	placebo: 5,09 fytosterol: 4,73
	16	TC: $6,24 \pm 0,77$ LDL: $4,10 \pm 0,64$	TC: $6,42 \pm 0,68$ LDL: $4,21 \pm 0,52$	–	placebo: $6,16 \pm 0,79$ fytosterol: $3,92 \pm 0,61$
	30	–	–	TC: $5,72 \pm 1,12$ LDL: $3,53 \pm 1,06$	placebo: $5,56 \pm 1,07$ fytosterol sterol: $5,26 \pm 1,08$ fytosterol stanol: $5,27 \pm 1,11$
	33	TC: $5,57 \pm 0,95$ LDL: $3,54 \pm 0,95$	TC: $5,48 \pm 0,81$ LDL: $3,52 \pm 0,81$	–	placebo: $5,73 \pm 1,02$ fytosterol: $5,28 \pm 0,75$
	25	TC: $6,77 \pm 0,62$ LDL: $4,54 \pm 0,53$	TC: $6,59 \pm 0,85$ LDL: $4,37 \pm 0,77$	–	placebo: $6,72 \pm 0,52$ fytosterol: $6,19 \pm 0,39$
>3 g/dag	31	TC: $5,59 \pm 0,72$ LDL: $3,90 \pm 0,59$	TC: $6,18 \pm 0,70$ LDL: $4,19 \pm 0,57$	–	placebo: $5,59 \pm 0,59$ fytosterol: $5,17 \pm 0,65$
	22	TC: $5,58 \pm 0,64$ LDL: $3,24 \pm 0,39$	TC: $5,73 \pm 0,70$ LDL: $3,44 \pm 0,60$	–	placebo: $5,52 \pm 0,59$ fytosterol: $4,98 \pm 0,60$
	25	TC: $6,77 \pm 0,62$ LDL: $4,54 \pm 0,53$	TC (6g): $6,68 \pm 0,68$ LDL (6g): $4,31 \pm 0,70$ TC (9g): $6,53 \pm 0,92$ LDL (9g): $4,24 \pm 0,80$		placebo: $6,72 \pm 0,52$ fytosterol (6 g): $6,16 \pm 0,45$ fytosterol (9 g): $5,69 \pm 0,37$

KO: koolzaadolie, LDL: *low density lipoprotein*-cholesterol, ns: niet significant, SD: standaarddeviatie, SO: sojaolie, TC: totaal cholesterol, TO: tallolie.

een significante reductie aan van het totaal en LDL-cholesterolgehalte bij een dagelijkse inname van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen. Daarnaast blijken fytosterolen een additief effect te hebben op de cholesterolverlagende werking van statines.

Het onderliggende mechanisme van het cholesterolver-

lagende effect van fytosterolen is nog niet volledig opgehelderd. Een mogelijke verklaring is competitieve remming van de cholesterolabsorptie vanuit de dunne darm, waardoor minder cholesterol in de circulatie komt [6]. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn de competitie van fytosterolen met cholesterol voor opname in

t.o.v. placebo (mmol/L; gemiddelde \pm SD)

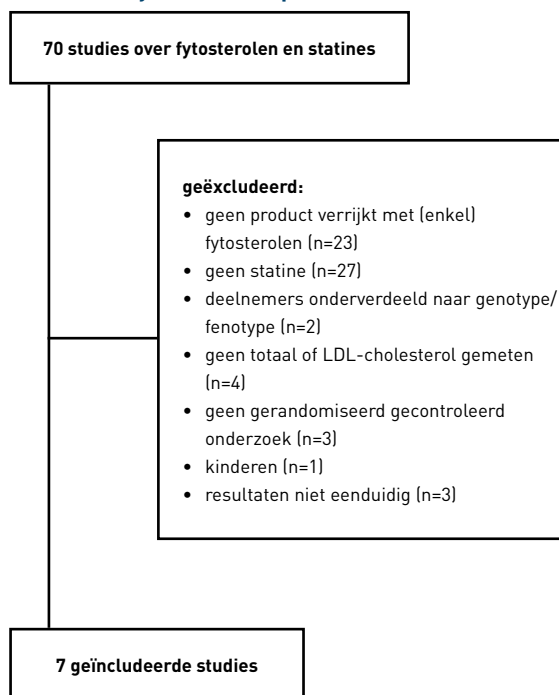
LDL	significantie
placebo: 3,47 \pm 0,70	TC: P<0,05
fytoosterol: 3,19 \pm 0,75	LDL: P<0,05
placebo: 3,40 \pm 1,09	TC: P<0,0001
fytoosterol: 3,13 \pm 1,0	LDL: P<0,0001
placebo: 4,01	TC: ns
fytoosterol: 3,78	LDL: ns
placebo: 3,96 \pm 0,76	beide TC: P<0,001
fytoosterol KO: 3,61 \pm 0,72	beide LDL: P<0,001
fytoosterol TO: 3,57 \pm 0,70	
3,62 \pm 0,32	TC: P<0,0001
	LDL: P<0,0001
placebo: 3,06 \pm 0,96	TC: ns
fytoosterol: 2,57 \pm 0,66	LDL: ns
placebo: 4,20 \pm 0,64	TC: P<0,05
fytoosterol: 3,79 \pm 0,48	LDL: P<0,05
placebo: 4,23 \pm 0,67	TC: P<0,05
fytoosterol: 3,85 \pm 0,54	LDL: P<0,05
placebo: 3,93 \pm 0,39	TC: P<0,001
fytoosterol: 3,44 \pm 0,41	LDL: P<0,001
placebo: 3,45 \pm 0,12	TC: P<0,01
fytoosterol: 3,16 \pm 0,09	LDL: P<0,001
placebo: 3,28	TC: ns
fytoosterol: 2,84	LDL: ns
placebo: 4,09 \pm 0,73	TC: P<0,05
fytoosterol: 3,92 \pm 0,61	LDL: P<0,05
placebo: 3,36 \pm 1,06	beide TC: P<0,001
fytoosterol sterol: 3,08 \pm 1,0	beide LDL: P<0,001
fytoosterol stanol: 3,10 \pm 1,05	
placebo: 3,60 \pm 1,02	TC: P<0,05
fytoosterol: 3,23 \pm 0,81	LDL: P<0,05
placebo: 4,47 \pm 0,48	TC: P<0,01
fytoosterol: 3,98 \pm 0,33	LDL: P<0,01
placebo: 3,85 \pm 0,62	TC: P<0,001
fytoosterol: 3,31 \pm 0,57	LDL: P<0,001
placebo: 3,24 \pm 0,44	TC: P<0,001
fytoosterol: 2,84 \pm 0,55	LDL: P<0,001
placebo: 4,47 \pm 0,48	dosisafhankelijke daling TC
fytoosterol (6 g): 3,73 \pm 0,37	en LDL
fytoosterol (9 g): 3,45 \pm 0,31	9 g versus 6 g: P<0,05
	6 g versus 3 g: ns

micellen en competitie van een transporteur voor transport van cholesterol over de borstelzoon van enterocyten [43].

Volgens de claims op voedingsmiddelen verrijkt met fytoosterolen heeft een dagelijkse inname van 1,5-2,4 gram fytoosterolen gedurende twee tot drie weken een gunstig effect op het cholesterolgehalte. De meeste studies gebruik-

ten een dosis fytoosterolen van 2-2,5 g/dag, gedurende vier weken. De ondergrens van de hoeveelheid in de door de Europese Commissie goedgekeurde claim (zie het kader) is wellicht aan de lage kant. Een meta-analyse uit 2012 spreekt ook van een optimale hoeveelheid fytoosterolen van > 1,5 g/dag, maar de geïncludeerde studies tonen aan dat een optimale hoeveelheid fytoosterolen 2-2,5 g/dag is. Dit komt overeen met dagelijks twee tot drie boterhammen besmeerd met margarine die verrijkt is met fytoosterolen of 250 mL melk of yoghurt verrijkt met fytoosterolen. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar een mogelijk extra cholesterolverlagend effect van meer dan 3 gram per dag aan fytoosterolen [7]. De studies die met deze hoge dosis zijn uitgevoerd tonen wel een significant cholesterolverlagend effect aan ten opzichte van een controlegroep [22, 25, 31]. Het wordt niet aanbevolen om meer dan 3 gram per dag aan fytoosterolen te nemen aangezien er nog nauwelijks iets bekend is over de langetermijneffecten (> 5 jaar) van het gebruik van fytoosterolen, met name bij deze hogere doses [44]. Het gaat bij deze langetermijneffecten met name om de mortaliteit en morbiditeit en om mogelijke schadelijke gevolgen bij gebruikers van voedingsmiddelen verrijkt met fytoosterolen. Hiertegenover staan de positieve effecten op de zachte eindpunten die in dit artikel worden besproken: verlaging van de concentraties totaal en LDL-cholesterol.

Figuur 2 Selectie van studies naar het additieve effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytoosterolen op statines



Tabel 4 Geïnccludeerde studies over additief effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen naast statinetherapie

Eerste auteur	Publicatiejaar	Studie-opzet	Studiepopulatie algemeen	leeftijd (jaar; gemiddelde \pm SD)	BMI (kg/m ² ; gemiddelde \pm SD)
Castro Cabezas [36]	2008	parallel	Nederlands (n=20) primaire hyperlipidemie	placebo: 51,7 \pm 15,3 fytosterol: 45,7 \pm 11,7	placebo: 27,0 \pm 4,8 fytosterol: 25,5 \pm 2,4
De Jong [37]	2008 (feb)	parallel	Nederlands (n=41) geen CVD of DM2	placebo: 57,8 \pm 5,8 fytosterol: 58,4 \pm 9,9	placebo: 27,3 \pm 2,4 fytosterol: 26,4 \pm 2,8
De Jong [38]	2008 (nov)	parallel	Nederlands (n=54) geen CVD of DM2	placebo: 59,9 \pm 7,6 sterol: 59,2 \pm 10,8 stanol: 58,9 \pm 7,2	placebo: 25,5 \pm 2,6 sterol: 25,9 \pm 4,7 stanol: 26,5 \pm 2,9
Takeshita [39]	2008	parallel	Japans (n=29) verhoogd cholesterol geen CVD	placebo: 58,0 \pm 6,0 fytosterol: 61,0 \pm 8,0	placebo: 21,9 \pm 2,1 fytosterol: 21,8 \pm 3,1
Mannarino [40]	2009	parallel	Italiaans (n=116) LDL: 3,3-4,9 mmol/L	placebo: 49,9 \pm 11,2 fytosterol: 50,3 \pm 10,1	placebo: 25,1 \pm 2,2 fytosterol: 24,9 \pm 2,2
Hallikainen [41]	2011	parallel	Fins (n=24) DM1	placebo: 55,5 \pm 3,2 fytosterol: 56,7 \pm 2,2	placebo: 26,5 \pm 4,2 fytosterol: 27,8 \pm 3,81
Kelly [42]	2011	parallel	Nederlands (n=30)	placebo: 60,0 \pm 7,0 sterol: 59,0 \pm 9,0 stanol: 63,0 \pm 6,0	placebo: 25,6 \pm 2,5 sterol: 25,6 \pm 2,2 stanol: 26,1 \pm 2,1

BMI: *body mass index*, CVD: cardiovasculaire ziekten, DM1: diabetes mellitus type 1, DM2: diabetes mellitus type 2, LDL: *low density lipoprotein*-cholesterol, SD: standaarddeviatie, TC: totaal cholesterol.

De onderzochte patiëntenpopulaties omvatten mensen van middelbare leeftijd (40-60 jaar). In de meeste studies was geen sprake van comorbiditeit en zijn alleen mensen geïnccludeerd met lichte tot milde hyperlipidemie. De meest toegepaste exclusiecriteria waren hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2. De geïnccludeerde patiënten waren dus relatief gezond. In twee studies [21, 31] hadden alle patiënten metabool syndroom en in twee studies [14, 41] is expliciet onderzoek gedaan naar patiënten met diabetes mellitus type 1. Vanwege de relatief gezonde patiëntenpopulaties in de beschikbare studies, kan niets worden gezegd over de klinische relevantie van de toepassing van fytosterolen bij patiënten met comorbiditeit.

In studies waar geen significant verlagend effect van fytosterolen werd gevonden, was veelal sprake van kleine patiëntenpopulaties (< 40 patiënten). Ook studies waarin een zeer lage dosis fytosterolen (< 1 g/dag) of korte interventieperiode (< 4 weken) is gebruikt, lieten vaker niet-significante resultaten zien [14, 15, 17, 20].

De uitkomsten van de geïnccludeerde studies komen overeen met de informatie die al beschikbaar was uit studies van voor 2006, het startpunt van ons literatuuronderzoek.

De laatste tien jaar zijn er geen nieuwe inzichten gegeneerd op het gebied van totale, HDL- en LDL-cholesterolspiegels, maar het gegeven dat fytosterolen een substantiële en klinisch relevante reductie geven van het cholesterol is wel steviger wetenschappelijk onderbouwd. De gegevens van de geïnccludeerde studies waren echter niet altijd volledig en transparant. In een aantal gevallen werd weliswaar een verschil aangetoond, maar werden de exacte waarden niet gegeven. De hoeveelheid beschikbare studies en de kwaliteit ervan geeft echter vertrouwen dat een cholesterolverlagend effect optreedt wanneer voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen worden ingenomen.

Sommige studies zijn gesponsord door het bedrijf dat de testproducten heeft geleverd. Daarnaast werkten onderzoekers van hetzelfde bedrijf soms mee aan het uitvoeren van het onderzoek [13, 16, 18, 29, 30, 40, 45]. Deze studies voldeden wel aan onze kwaliteitseisen voor inclusie in dit overzichtsartikel.

Statines hebben bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico therapeutische meerwaarde boven voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen, aangezien deze middelen een positief effect hebben op de mortaliteit en

Interventieperiode	Statine	Product fytosterol (g/dag)
6 weken	max. dosering	margarine
	atorvastatine 80 mg	stanol (3 g/dag)
16 weken	simvastatine 80 mg	
	atorvastatine	margarine
	pravastatine	sterol en stanol
85 weken	simvastatine	(2,5 g/dag)
	atorvastatine	margarine
	pravastatine	sterol en stanol
	simvastatine	(2,5 g/dag)
	rosuvastatine	
12 weken	fluvastatine	
	pravastatine 10 mg	olie
		sterol (0,42 g/dag)
6 weken	niet gerapporteerd	melk
		sterol (1,6 g/dag)
4 weken	atorvastatine	margarine
	rosuvastatine	stanol (3 g/dag)
	simvastatine	
85 weken	niet gerapporteerd	margarine
		sterol en stanol
		(2,5 g/dag)

morbiditeit en een sterkere reductie van het cholesterol bewerkstelligen dan fytosterolen (25-45% versus 4-20%) [46]. Verder is het gebruik van fytosterolen, zowel als monotherapie als in combinatie met statines, niet kosteneffectief [47]. Het is aanbevolen om ook onderzoek te verrichten naar het effect van fytosterolen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en naar de langetermijneffecten van fytosterolen op de gezondheid. Wellicht is er in de toekomst dan ook plaats voor rationele monotherapie met fytosterolen als vervanging van de statinetherapie, bijvoorbeeld bij lichtere vormen van hypercholesterolemie [48].

De veiligheid van fytosterolen is op populatieniveau wel aannemelijk gemaakt, maar men kan niet uitsluiten dat bij een klein deel van de gebruikers genetisch bepaalde verhoogde absorptie van fytosterolen kan optreden, met sitosterolemie als gevolg. Dit kan de kwaliteit van het vaatbed nadelig beïnvloeden en de kans op een cardiovasculaire complicatie verhogen. In de toekomst kan *precision medicine* wellicht een bijdrage leveren aan het identificeren van de patiëntengroep die mogelijk baat heeft bij fytosterolen en de (kleine) subgroep waarbij mogelijk genetisch bepaalde nadelige effecten te verwachten zijn [44, 49].

Hoewel cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit een beter beeld zouden geven van de klinische relevantie van fytosterolen, zeggen bovenstaande zachte eindpunten (totale en LDL-cholesterolwaarden) wel degelijk iets over de toegevoegde waarde van fytosterolen. Onderzoek laat namelijk zien dat iedere mmol/L daling van de LDL-cholesterolspiegel zorgt voor ongeveer 20% verlaging van het relatieve risico op ziekte of sterfte door hart- en vaatziekten [2]. Fytosterolen hebben een additief effect (10-15%) op cholesterolverlaging door statines en bij een licht verhoogd cholesterol, waarbij nog geen statines zijn geïndiceerd, kunnen fytosterolen potentieel als preventieve therapie gebruikt worden.

Conclusie

Een dagelijkse hoeveelheid van 2-2,5 g fytosterolen gedurende ongeveer 4 weken geeft een significante daling (tot 20%) van het serumcholesterol. Hoewel de daling van het LDL-cholesterolgehalte door fytosterolen geringer is dan door statines, zijn fytosterolen een mogelijk alternatief voor patiënten die te veel bijwerkingen ondervinden van statines. Daarnaast kunnen fytosterolen gebruikt worden naast de statinetherapie, om een additief verlagend effect te bewerkstelligen. Het manco in de plaatsbepaling blijft vooralsnog het ontbreken van bewijs van effect van fytosterolen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en van langetermijneffecten. Dit vormt een belemmering om op dit moment een positief advies te rechtvaardigen over fytosterolen in richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement. ■

Literatuur

- Wilson PWF, red. Atlas of atherosclerosis: Risk factors and treatment, 3e edition. London: Current Medicine Group; 2013.
- NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement [internet]. Utrecht: NHG; 2012 [geraadpleegd 2016 jul 1]. www.nhg.org.
- KNMP-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement [internet]. Den Haag: KNMP; 2013 [geraadpleegd 2016 jul 1]. www.knmp.nl.
- CVD Prevention in Clinical Practice [internet]. Biot: European Society of Cardiology (ESC) [geraadpleegd 2016 jul 1]. www.escardio.org.
- Doggrell SA. Lowering LDL cholesterol with margarine containing plant stanol/sterol esters: Is it still relevant in 2011? *Complement Ther Med*. 2011 Feb;19(1):37-46.
- Zorginstituut Nederland [internet]. [geraadpleegd 1 juli 2016]. www.zorginstituutnederland.nl.
- Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):444-51.
- Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, et al. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspective. *QJM*. 2011 Apr;104(4):301-8.
- Plat J, Mackay D, Baumgartner S, Clifton PM, Gylling H, Jones PJ. Progress and prospective of plant sterol and plant stanol research: Report of the Maastricht meeting. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):521-33.
- Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med*. 2014 Sep;25(7):592-9.
- Chan Y, Demonty I, Pelled D, Jones PJ. Olive oil containing olive oil fatty

Tabel 5 Resultaten van studies over additief effect van voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen naast statinetherapie

Dosis fytosterolen	Ref.	Lipidenwaarden bij aanvang (mmol/L; gemiddelde \pm SD)		Effect lipidenwaarden fytosterol t.o.v. TC
		placebogroep	fytosterolgroep	
<2 g/dag	39	TC: 6,27 \pm 0,86	TC: 6,24 \pm 0,64	placebo: 6,25 \pm 0,96
		LDL: 3,92 \pm 0,83	LDL: 4,04 \pm 0,54	fytoosterol: 5,96 \pm 0,51
	40	TC: 6,72 \pm 0,60	TC: 6,81 \pm 0,52	placebo: 6,29 \pm 0,81
		LDL: 4,23 \pm 0,40	LDL: 4,30 \pm 0,40	fytoosterol: 5,97 \pm 0,64
2-3 g/dag	37	TC: 5,42 \pm 0,67	TC sterol: 5,75 \pm 1,10	placebo: 5,46 \pm 0,77
		LDL: 3,20 \pm 0,55	LDL sterol: 3,57 \pm 1,04	fytoosterol sterol: 5,45 \pm 1,11
			TC stanol: 5,19 \pm 1,05	fytoosterol stanol: 5,19 \pm 1,05
			LDL stanol: 3,44 \pm 0,80	
	38	TC: 5,16 \pm 0,73	TC sterol: 5,38 \pm 0,87	placebo: 5,34 \pm 0,77
		LDL: 3,17 \pm 0,63	LDL sterol: 3,14 \pm 0,69	fytoosterol sterol: 5,12 \pm 0,68
			TC stanol: 5,61 \pm 0,64	fytoosterol stanol: 5,14 \pm 0,66
			LDL stanol: 3,40 \pm 0,72	
	42	TC: 5,16 \pm 0,88	TC sterol: 5,19 \pm 0,88	placebo: 5,45 \pm 0,86
		LDL: 3,19 \pm 0,77	LDL sterol: 3,22 \pm 0,68	fytoosterol sterol: 4,95 \pm 0,72
			TC stanol: 5,68 \pm 0,54	fytoosterol stanol: 5,36 \pm 0,46
			LDL stanol: 3,42 \pm 0,48	
	41	TC: 4,28 \pm 0,87	TC: 4,09 \pm 0,62	placebo: 4,17 \pm 0,76
		LDL: 2,03 \pm 0,48	LDL: 1,98 \pm 0,42	fytoosterol: 3,67 \pm 0,52
	36	TC: 7,29 \pm 1,40	TC: 6,49 \pm 1,30	placebo: 6,99 \pm 1,10
		LDL: 5,19 \pm 1,50	LDL: 4,49 \pm 1,40	fytoosterol: 5,79 \pm 2,50

LDL: low density lipoprotein-cholesterol, SD: standaarddeviatie, TC: totaal cholesterol, ns: niet significant.

acid esters of plant sterols and dietary diacylglycerol reduces low-density lipoprotein cholesterol and decreases the tendency for peroxidation in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2007 Sep;98(3):563-70.

12. Madsen MB, Jensen A, Schmidt EB. The effect of a combination of plant sterol-enriched foods in mildly hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr.* 2007 Dec;26(6):792-8.
13. Clifton PM, Mano M, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Dose-response effects of different plant sterol sources in fat spreads on serum lipids and C-reactive protein and on kinetic behavior of serum plant sterols. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Aug;62(8):968-77.
14. Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Moilanen L, Miettinen TA, Gylling H. Effects of plant stanol esters on serum cholesterol concentrations, relative markers of cholesterol metabolism and endothelial function in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2008 Aug;199(2):432-9.
15. Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R. Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on high-fat diet. *Int J Food Sci Nutr.* 2008 Aug;59(5):357-67.
16. Weidner C, Krempf M, Bard J, Cazaubiel M, Bell D. Cholesterol lowering effect of a soy drink enriched with plant sterols in a French population with moderate hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis.* 2008 Oct 6;7:35.
17. AbuMweis SS, Vanstone CA, Lichtenstein AH, Jones PJ. Plant sterol consumption frequency affects plasma lipid levels and cholesterol kinetics in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jun;63(6):747-55.
18. Khandelwal S, Demonty I, Jeemon P, et al. Independent and interactive effects of plant sterols and fish oil *n*-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the plasma lipid profile of mildly hyperlipidaemic Indian adults. *Br J Nutr.* 2009 Sep;102(5):722-32.
19. Rideout TC, Chan Y, Harding SV, Jones PJ. Low and moderate-fat plant sterol fortified soymilk in modulation of plasma lipids and cholesterol kinetics in subjects with normal to high cholesterol concentrations: report on two randomized crossover studies. *Lipids Health Dis.* 2009 Oct 20;8:45.
20. Ruij G, Pinach S, Veglia F, et al. Phytosterol-enriched yoghurt increases LDL affinity and reduces CD36 expression in polygenic hypercholesterolemia. *Lipids.* 2009 Feb;44(2):153-60.
21. Gagliardi ACM, Maranhão RC, de Sousa HP, Schaefer EJ, Santos RD. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Oct;64(10):1141-9.
22. Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, Simonen P, Miettinen TA. Very high plant stanol intake and serum plant sterols and non-cholesterol sterols. *Eur J Nutr.* 2010 Mar;49(2):111-7.
23. Heggen E, Granlund L, Pedersen JI, et al. Plant sterols from rapeseed and tall oils: Effects on lipids, fat-soluble vitamins and plant sterol concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 May;20(4):258-65.
24. Hernández-Mijares A, Bauls C, Rocha M, et al. Effects of phytoster-

placebo (mmol/L; gemiddelde \pm SD)

LDL	significantie
placebo: $3,95 \pm 0,96$	TC: ns
fytosterol: $3,83 \pm 0,49$	LDL: ns
placebo: $4,15 \pm 0,60$	TC: $P < 0,001$
fytosterol: $3,81 \pm 0,56$	LDL: $P < 0,001$
statinegebruik: $-10,9 \pm 2,0\%$	
placebo: $3,22 \pm 0,43$	beide TC: ns
fytosterol sterol: $3,30 \pm 1,01$	beide LDL: $P = 0,028$
fytosterol stanol: $3,02 \pm 0,88$	
placebo: $3,28 \pm 0,60$	TC sterol: ns
fytosterol sterol: $3,04 \pm 0,59$	TC stanol: $P < 0,003$
fytosterol stanol: $2,99 \pm 0,59$	LDL sterol: ns
	LDL stanol: $P < 0,006$
placebo: $3,33 \pm 0,68$	beide TC: ns
fytosterol sterol: $2,90 \pm 0,61$	LDL sterol: $P = 0,016$
fytosterol stanol: $3,09 \pm 0,49$	LDL stanol: $P = 0,018$
placebo: $1,96 \pm 0,38$	TC: $P < 0,022$
fytosterol: $1,64 \pm 0,38$	LDL: $P < 0,003$
placebo: $4,79 \pm 1,30$	TC: ns
fytosterol: $3,79 \pm 1,0$	LDL: ns

ol ester-enriched low-fat milk on serum lipoprotein profile in mildly hypercholesterolaemic patients are not related to dietary cholesterol or saturated fat intake. *Br J Nutr.* 2010 Oct;104(7):1018-25.

25. Mensink RP, De Jong A, Lütjohann D, Haenen GRMM, Plat J. Plant sterols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jul;92(1):24-33.
26. Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, et al. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and hemostatic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Mar;21(3):213-21.
27. Bañuls C, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, et al. Serum lipid responses to phytosterol-enriched milk in a moderate hypercholesterolemic population is not affected by apolipoprotein E polymorphism or diameter of low-density lipoprotein particles. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Feb;65(2):255-61.
28. Eady S, Wallace A, Willis J, Scott R, Frampton C. Consumption of a plant sterol-based spread derived from rice brain oil is effective at reducing plasma lipid levels in mildly hypercholesterolaemic individuals. *Brit J Nutr* 2011; 105:1808-18.
29. Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, et al. Action of plant sterol intervention on sterol kinetics in hypercholesterolemic men with high versus low basal circulatory plant sterol concentrations. *J Am Coll Nutr.* 2011 Apr;30(2):155-65.

30. Baumgartner S, Mensink RP, Husche C, Lütjohann D, Plat J. Effects of plant sterol- or stanol-enriched margarine on fasting plasma oxysterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2013 Apr;227(2):414-9.
31. Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Oct;22(10):843-8.
32. Buyuktuncer Z, Fisunoğlu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2013 Jun 20;12:91.
33. Gylling H, Halonen J, Lindholm H, et al. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Jul 10;13:50.
34. Stelmach-Mardas M, Walkowiak J, Zagrodzki P, Grygiel-Górniak B, Przysławski J. Lipid profile and non-cholesterol sterols in obese women's serum after supplementing with plant stanol ester. *Forsch Komplementmed.* 2014;21(3):178-83.
35. Mackay DS, Gebauer SK, Eck PK, Baer DJ, Jones PJ. Lathosterol-to-cholesterol ratio in serum predicts cholesterol-lowering response to plant sterol consumption in a dual-center, randomized, single-blind placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Mar;101(3):432-9.
36. Castro Cabezas M, De Vries JHM, Van Oostrom AJHHM, Iestra J, van Staveren WA. Effects of stanol-enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc.* 2006 Oct;106(10):1564-9.
37. De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Feb;62(2):263-73.
38. De Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *Br J Nutr.* 2008 Nov;100(5):937-41.
39. Takeshita M, Katsuragi Y, Kusuha M, et al. Phytosterols dissolved in diacylglycerol oil reinforce the cholesterol-lowering effect of low-dose pravastatin treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 Sep;18(7):483-91.
40. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: A multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Feb;19(2):84-90.
41. Hallikainen M, Kurl S, Laakso M, et al. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol. *Artherosclerosis* 2011; 217: 473-478.
42. Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TT. Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis.* 2011 Jan;214(1):225-30.
43. Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, et al. Lipid-altering effects of a dietary supplement tablet containing free plant sterols and stanols in men and women with primary hypercholesterolaemia: a random-

- ized, placebo-controlled crossover trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2012 Jun;63(4):476-82.
44. Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):404-9.
 45. Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic patients. *Eur J Nutr*. 2008 Feb;47(1):32-9.
 46. Gylling H, Plat J, Tyrley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):346-60.
 47. Eussen SRBM, Feenstra TL, Toxopeus IB, et al. Costs and health effects of adding functional foods containing phytosterols/-stanols to statin therapy in the prevention of cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2011 Sep;668 Suppl 1:S91-100.
 48. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;(6):CD001918.
 49. Weingärtner O, Teupser D, Patel SB. The atherogenicity of plant sterols: the evidence from genetics to clinical trials. *J AOAC Int*. 2015 May-Jun;98(3):742-9.